

УДК: 615.014.2:615.2

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А.А., акад. НАН України Черних В.П., проф. Загайко А.Л., проф. Крутських Т.В., доц. Федосов А.І., проф. Рубан О.А., проф. Ярних Т.Г., проф. Тихонов О.І., проф. Перцев І.М., проф. Дмитрієвський Д.І., проф. Калинюк Т.Г., проф. Грошовий Т.А., проф. Давтян Л.Л.

Відповідальні секретарі: доц. Ковальов В.В., доц. Ковалевська І.В.

Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції (м. Харків, 14-15 листопада 2019 р.) - X. : Вид-во НФаУ, 2019. – 248 с. (Серія «Наука»).

Збірник містить матеріали IV Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії».

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

Матеріали подаються мовою оригіналу.

За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.

УДК: 615.014.2:615.2
НФаУ, 2019

**«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»**

МАТЕРІАЛИ
IV Міжнародної науково-практичної
інтернет - конференції

14-15 листопада 2019 р.
м. Харків, Україна

Синтез та дослідження властивостей 4-метил-5-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіол та їх похідних

Федотов С. О. Гоцуля А. С.

Кафедра природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

andrey.goculya@gmail.com

Останнім часом проводяться масштабні дослідження з розробки методів синтезу та вивченню фармакологічної активності біологічно активних сполук. Особливий інтерес в цьому плані привертають похідні 1,2,4-тріазолу. Це пояснюється тим, що 1,2,4-тріазольний фрагмент має широкі можливості у плані хімічної модифікації та володіє порівняно невисокою молекулярною вагою, а наявність значної кількості ефективних лікарських засобів, в основі яких знаходиться дана гетероциклічна система, обумовлює актуальність та практичну значимість досліджень, які з нею пов'язані.

Метою дослідження був цілеспрямований синтез 4-метил-5-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіоалкілпохідних з наступним дослідженням властивостей одержаних сполук.

Матеріали та методи. В якості вихідної сполуки було використано 4-метил-5-(2-метилфуран-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол, який був ресинтезований. Далі за допомогою послідовних хімічних перетворень, з використанням реакцій алкілування вихідного тіолу пропіловим естером 2-хлорацетатної кислоти, гідрозинолізу, нуклеофільного приєднання з метилізотіоціанатом та внутрішньомолекулярної лужної гетероциклізації був отриманий вихідний тіол. Наступним етапом нашої роботи стало проведення реакції алкілування галогеналканами.

Дослідження фізико-хімічних властивостей отриманих нами сполук проводили за методами, що наведено у Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення визначали капілярним способом на приладі MPA 100 (SRS, США). Будова речовин підтверджена за допомогою елементного аналізу на приладі Elementar Vario L cube (CHNS; Elementar Analysensysteme, Німеччина). ¹H ЯМР спектри сполук були записані за допомогою спектрометра «Mercury 400»: розчинник – диметилсульфоксид-d₆ (DMCO-d₆), внутрішній стандарт – тетраметилсилан (Bruker, США). Хромато-мас-спектрометричні дослідження проводили на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (Agilent Technologies, США).

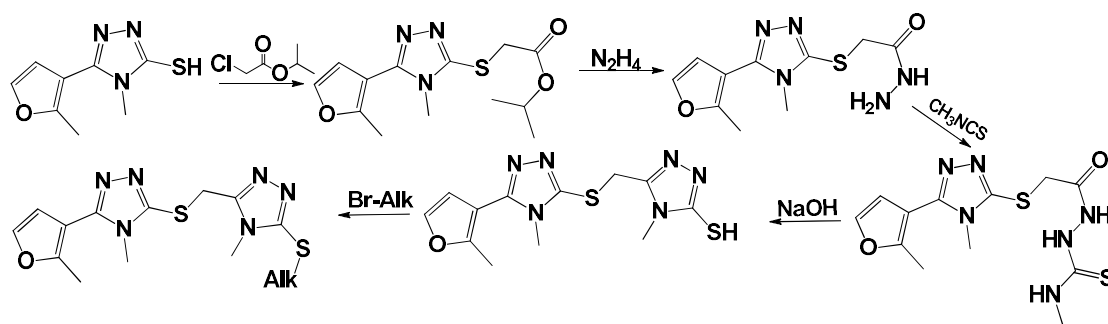


Рис. 1. Схема синтезу 4-метил-5-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіола та його похідних

Структура речовин та їх індивідуальність встановлена за допомогою УФ- та ІЧ-спектрофотометрії, ^1H ЯМР-спектрометрії, елементного аналізу і хромато-мас-спектрометрії. Попередній скринінг біологічних властивостей проведено за допомогою комп'ютерних програм «GUSAR Online[®]» і «PASS Online[®]».

4-Метил-5-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіол. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.41 (d, 1H, H-5, 2-метилфуран), 7.02 (d, 1H, H-4, 2-метилфуран), 4.62 (s, 2H, S- CH_2), 3.77 (s, 3H, N- CH_3), 3.57 (s, 3H, N- CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3 -фуран).

4-Метил-3-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-5-метилтіо-1,2,4-тріазол. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.41 (d, 1H, H-5, 2-метилфуран), 7.02 (d, 1H, H-4, 2-метилфуран), 4.73 (s, 2H, S- CH_2), 3.76 (s, 3H, N- CH_3), 3.63 (s, 3H, N- CH_3), 2.69 (s, 3H, S- CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3 -фуран).

3-Етилтіо-4-метил-5-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)-тіо)метил)-1,2,4-тріазол. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.41 (d, 1H, H-5, 2-метилфуран), 7.03 (d, 1H, H-4, 2-метилфуран), 4.66 (s, 2H, S- CH_2), 3.79 (s, 3H, N- CH_3), 3.68 (s, 3H, N- CH_3), 3.24 (m, 2H, CH_2 - CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3 -фуран), 1.39 (m, 3H, CH_2 - CH_3).

4-Метил-3-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-5-пропілтіо-1,2,4-тріазол. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.41 (d, 1H, H-5, 2-метилфуран), 7.03 (d, 1H, H-4, 2-метилфуран), 4.66 (s, 2H, S- CH_2), 3.80 (s, 3H, N- CH_3), 3.67 (s, 3H, N- CH_3), 3.26 (t, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3 -фуран), 1.76 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_3), 1.02 (t, 3H, CH_2 - CH_2 - CH_3).

3-Бутилтіо-4-метил-5-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)-тіо)метил)-1,2,4-тріазол. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.40 (d, 1H, H-5, 2-метилфуран), 7.02 (d, 1H, H-4, 2-метилфуран), 4.73 (s, 2H, S- CH_2), 3.77 (s, 3H, N- CH_3), 3.66 (s, 3H, N- CH_3), 3.23 (t, 2H, CH_2 - $(\text{CH}_2)_2$ - CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3 -фуран), 1.71 (m, 2H, CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3), 1.50 – 1.38 (m, 2H, $(\text{CH}_2)_2$ - CH_2 - CH_3), 0.96 (m, 3H, $(\text{CH}_2)_3$ - CH_3).

4-Метил-3-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-5-пентилтіо-1,2,4-тріазол. ¹H ЯМР (400 МНз, ДМСО-*d*₆) δ 7.41 (d, 1H, H-5, 2-метилфуран), 6.98 (d, 1H H-4, 2-метилфуран), 4.65 (s, 2H S-CH₂), 3.78 (s, 3H, N-CH₃), 3.69 (s, 3H, N-CH₃), 3.25 (t, 2H, CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃-фуран), 1.72 (m, 2H, CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.44 – 1.29 (m, 4H, (CH₂)₂-(CH₂)₂-CH₃), 0.90 (t, 3H, (CH₂)₄-CH₃).

3-Гексилтіо-4-метил-5-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол. ¹H ЯМР (400 МНз, ДМСО-*d*₆) δ 7.40 (d, 1H, H-5, 2-метилфуран), 6.95 (d, 1H, H-4, 2-метилфуран), 4.73 (s, 2H, S-CH₂), 3.74 (s, 3H, N-CH₃), 3.68 (s, 3H, N-CH₃), 3.22 (t, 2H, CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃-фуран), 1.70 (m, 2H, CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.44 – 1.35 (m, 2H, (CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.36 – 1.25 (m, 4H, (CH₂)₃-(CH₂)₂-CH₃), 0.94 – 0.85 (m, 3H, (CH₂)₅-CH₃).

3-Гептилтіо-4-метил-5-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол. ¹H ЯМР (400 МНз, ДМСО-*d*₆) δ 7.41 (d, 1H, H-5, 2-метилфуран), 6.95 (d, 1H, H-4, 2-метилфуран), 4.65 (s, 2H S-CH₂), 3.76 (s, 3H, N-CH₃), 3.68 (s, 3H, N-CH₃), 3.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃-фуран), 1.71 (m, 2H, CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.46 – 1.37 (m, 2H, (CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.37 – 1.24 (m, 6H, (CH₂)₃-(CH₂)₃-CH₃), 0.94 – 0.85 (m, 3H, (CH₂)₆-CH₃).

4-Метил-3-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-5-октилтіо-1,2,4-тріазол. ¹H ЯМР (400 МНз, ДМСО-*d*₆) δ 7.40 (d, 1H, H-5, 2-метилфуран), 6.95 (d, 1H, H-4, 2-метилфуран), 4.73 (s, 2H, S-CH₂), 3.75 (s, 3H, N-CH₃), 3.68 (s, 3H, N-CH₃), 3.20 (t, 2H CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃-фуран), 1.71 (m, 2H, CH₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.44 – 1.35 (m, 2H, (CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.37 – 1.26 (m, 8H, (CH₂)₃-(CH₂)₄-CH₃), 0.93 – 0.85 (m, 3H, (CH₂)₇-CH₃).

4-Метил-3-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-5-нонілтіо-1,2,4-тріазол. ¹H ЯМР (400 МНз, ДМСО-*d*₆) δ 7.41 (d, 1H, H-5, 2-метилфуран), 6.95 (d, 1H H-4, 2-метилфуран), 4.65 (s, 2H S-CH₂), 3.76 (s, 3H, N-CH₃), 3.70 (s, 3H, N-CH₃), 3.23 (t, 2H, CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃-фуран), 1.70 (p, 2H, CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.39 (m, 2H, (CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.33 – 1.22 (m, 10H, (CH₂)₃-(CH₂)₅-CH₃), 0.92 – 0.84 (m, 3H, (CH₂)₈-CH₃).

3-Децилтіо-4-метил-5-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол. ¹H ЯМР (400 МНз, ДМСО-*d*₆) δ 7.40 (d, 1H, H-5, 2-метилфуран), 6.95 (d, 1H H-4, 2-метилфуран), 4.72 (s, 2H, S-CH₂), 3.75 (s, 3H, N-CH₃), 3.67 (s, 3H, N-CH₃), 3.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H CH₂-(CH₂)₈-CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃-фуран), 1.70 (p, 2H, CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.44 – 1.34 (m, 2H, (CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.33 – 1.22 (m, 12H, (CH₂)₃-(CH₂)₆-CH₃), 0.92 – 0.84 (m, 3H, (CH₂)₉-CH₃).

З метою пошуку біологічно активних сполук частина синтезованих речовин було піддано біологічним дослідженням. Синтезовані сполуки вивчали на протимікробну, протигрибкову та антиоксидантну активності.

Дослідження протимікробної та протигрибкової дії проводили методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримано з бактеріологічної лабораторії Державної установи «Запорізький обласний лабораторний Центр держаної санітарно-епідеміологічної служби України». У якості контролю протимікробної активності сполук відносно досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату триметоприм. Додатково виконано контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Сполук з вираженою антимикробною активністю не виявлено.

Вивчення антиоксидантної активності було проведено згідно методу неферментативного ініціювання перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). В якості модельної системи окислення для визначення загальної антиоксидантної активності нових похідних 1,2,4-тріазолу використовувалась суспензія ліпопротеїнів жовтка яєць, ініціювання ПОЛ, в якій здійснювали за допомогою іонів двовалентного феруму.

Інтенсивність протікання процесів ПОЛ в модельній системі оцінювали за концентрацією активних продуктів, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП). Вміст ТБК-АП визначали після їхнього екстрагування бутанолом та вимірювали оптичну густину бутанольного екстракту проти бутанолу ($\lambda=232$ нм), а АОА (%) визначали за формулою:

$$AOA = \frac{E_k - E_d}{E_k} \times 100\%$$

де E_k – оптична густина в контрольній пробі;

E_d - оптична густина в дослідній пробі.

Отримані дані оброблено статистично за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Office 2007 та «STATISTICA® for Windows 6.0». Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Серед досліджуваних сполук виявлені ті, які у різному ступені вираженості були здатні пригнічувати генерацію вільних радикалів. Найбільш активним виявився 4-метил-5-(((4'-метил-5'-(2''-метилфуран-3''-іл)-1',2',4'-тріазол-3'-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіол, який за

показником зниження рівня вільних радикалів наближався до референс препарату кислоти аскорбінової.

Результати та їх обговорення. Одержано 17 нових сполук, структуру яких доведено. На основі комп'ютерного прогнозування *in silico* було показано, що синтезовані речовини з певною вірогідністю можуть виявитись малотоксичними. В дослідженнях *in vitro* встановлено відсутність вираженої антимікробної активності. Виявлено ряд сполук у яких у різній мірі проявляється антиоксидантна активність

Висновки. Оптимізовано спосіб одержання 4-метил-5-(((4'-метил-5'-(2"-метилфуран-3"-іл)-1',2',4'-триазол-3'-іл)тіо)метил)-1,2,4-триазол-3-тіолу та їх похідних. Досліджено показники віртуального прогнозування та оцінки біологічних властивостей синтезованих сполук за допомогою онлайн-сервісу PASS. Визначено найбільш перспективні речовини для подальшого тестування *in vitro*.

Література

1. Парченко В. В., Бігдан О. А., Каплаушенко Т. М. Синтез та біологічні властивості S-похідних 5-R₁-4-R₂-1,2,4-триазол-3-тіонів // Мат. V Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених «Молодь та медицина майбутнього». – Вінниця, 2008. – С. 294.

2. . Пругло Є. С., Білай І. М., Каплаушенко А. Г. та ін. Антиоксидантна активність деяких похідних 1,2,4-траізолу при експериментальній гіперліпідемії // Фармац. часопис. – 2010. – Вип. 1 (10). – С. 61–65.

3. Пругло Є. С., Білай І. М., Каплаушенко А. Г. та ін. Антиоксидантна активність солей 2-(5-R-4R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтових кислот та їх похідних при експериментальній гіперліпідемії / Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів: Тези доп. XXVII наук.практ. конф. з міжнар. участю, 4 лют. 2010 р. – Харків, 2010. – С. 105–106.

4. Chenglu Zhang, Huan Xi, Yuting Sha, Xiaona Sun, Chuanyin Li, Jing Wang, Yizheng Li. Synthesis and bioactivity of novel *bis*-heterocyclic amide modified sulfide derivatives. *Chinese Journal of Applied Chemistry* 2017; 34(3): 308-315.

Обґрунтування вибору компонентів основи для приготування мазі з екстрактом Кательпи бігніонієвидної	
Шокер Турайа, Ковальов В.В., Демешко О.В., Ковальов В.М.	209
Використання сучасних електронних відео-платформ для демонстрації проміжних та кінцевих матеріалів наукових досліджень із практичним результатом.	
Шумейко М.В.	210
Результати аналізу асортименту лікарських засобів, що пригнічують перистальтику, на фармацевтичному ринку України	
Яковлєва Л.В., Герасимова О.О., Карпенко К.І.	211
Сучасні аспекти створення екстемпоральних гомеопатичних препаратів	
Ярних Т. Г., Олійник С. В.	212
Нормативно-правове регулювання виробництва ветеринарних препаратів відповідно до вимог GMP	
Ярних Т. Г., Пуль-Лузан В. В.	213
Використання складових компонентів з плодів Калини звичайної у засобах по догляду за шкірою	
Ярошенко А. О., Шпичак О. С.	214
Дослідження токсичності Білої нафталанової олії	
Яценко О.Ю., Малоштан Л.М., Деркач Н.В.	215
Сравнительный маркетинговый анализ сахароснижающих препаратов на рынке Украины и Иордании	
Алхалаф Малек Валид Ахмад, Рубан Е.А., Гербина Н.А.	219
Разработка состава и технологии лечебно-профилактического средства с фитокомплексом для лечения кожных заболеваний	
Башура А.Г., Миргород В.С., Бобро С.Г.	225